

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek om de werking en veiligheid van BG00011 bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose te beoordelen

Gepubliceerd: 24-05-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is evaluatie van de werkzaamheid van BG00011 in vergelijking met placebo bij onderzoeksdeelnemers met IPF. De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn: * Evaluatie van de werkzaamheid van BG00011 in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46196

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPIRIT

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

idiopathische longfibrose, idiopathische pulmonale fibrose

Aandoening

Idiopathic pulmonary fibrosis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen Idec Research Limited
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BG00011, idiopathische pulmonale fibrose, veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is het jaarcijfer voor verandering in FVC (uitgedrukt in ml in een tijdspanne van 52 weken) bij onderzoeksdeelnemers die zijn gerandomiseerd naar BG00011 of placebo.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten zijn:

- * Jaarcijfer voor verandering in FVC, uitgedrukt in percentage van de voorspelde waarde, in een tijdspanne van 52 weken.
- * Tijdsduur tot progressie, gedefinieerd als een samengesteld eindpunt bestaande uit de volgende gebeurtenissen:
 - * Absolute daling van 10% ten opzichte van de voorspelde waarde voor FVC (bij baseline voorspelde waarde FVC - voorspelde percentage FVC bij progressie * 10%).
 - * Noodzakelijke ziekenhuisopname vanwege respiratoire gebeurtenis.
 - * Longtransplantatie of overlijden.
 - * Tijdsduur tot een eerste acute exacerbatie, gemeten in dagen.
- * Proportie onderzoeksdeelnemers met minimaal 1 acute exacerbatie in de 52

weken van het onderzoek.

- * Aantal exacerbaties in de 52 weken onderzoek.
- * Aantal proefpersonen met een absolute daling van 10% ten opzichte van de voorspelde waarde voor FVC (bij baseline voorspelde waarde FVC - voorspelde percentage FVC bij progressie * 10%) in 52 weken.
- * Tijdsduur tot overlijden of longtransplantatie, gemeten in dagen.
- * Tijdsduur tot elke noodzakelijke ziekenhuisopname of noodzakelijke respiratoire opname, gemeten in dagen.
- * Verandering in de absolute en procentuele voorspelde waarde voor FVC ten opzichte van baseline.
- * Verandering in de absolute en procentuele voorspelde waarde voor CO-diffusiecapaciteit (DL,CO) ten opzichte van baseline.
- * Verandering in de absolute en procentuele voorspelde waarde voor totale longcapaciteit, gemeten middels plethysmografie, ten opzichte van baseline.
- * Verandering ten opzichte van baseline in parameters 6MWT in week 26 en 52.
- * De incidentie, ernst, gevolgen en samenhang met het onderzoeksmiddel van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen.
- * Verandering ten opzichte van baseline in de resultaten van het klinisch laboratoriumonderzoek, vitale functies, elektrocardiogram (ECG), longfunctietests en computertomografie met hoge resolutie (HRCT).
- * Immunogene respons (antilichamen tegen BG00011).
- * Meting van serumconcentratie BG00011 op basis van een spaarzame verzameling farmacokinetisch (PK) lichaamsmateriaal op bepaalde tijdstippen in het onderzoek.

Overige verkennende eindpunten komen gedetailleerd aan bod in het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IPF is een ernstige, chronische, progressief dodelijke longziekte waarbij normaal longweefsel wordt vervangen door fibrotisch littekenweefsel. IPF is een zeldzame ziekte die vooral mensen van middelbare leeftijd en ouderen treft (na de leeftijd van 60 jaar; gemiddelde leeftijd bij de diagnose: 66 jaar).

Patiënten met IPF leven na de diagnose doorgaans slechts 3 tot 5 jaar, met een mediane overleving van ongeveer 3,5 jaar na de diagnose. IPF heeft een significante negatieve invloed op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven, en het merendeel van de patiënten met IPF heeft daarnaast ernstige comorbide aandoeningen.

De klinische kenmerken van IPF zijn onder andere toenemend hoesten, dyspneu, restrictieve longziekte, en progressieve fibrose en vernietiging van het longparenchym. De diagnose wordt gesteld bij patiënten met de toepasselijke klinische kenmerken en het histologische patroon van UIP (usual interstitial pneumonia) [op basis van longbiopsie of hogeresolutiecomputertomografie (HRCT)]. Bemoeilijkende factoren bij de klinische behandeling zijn een hogere leeftijd, comorbide aandoeningen en acute onvoorspelbare exacerbaties. Een acute exacerbatie van IPF wordt gedefinieerd als een plotselinge (doorgaans binnen 30 dagen optredende) onverklaarde verslechtering van een onderliggende ziekte, waaronder nieuwe radiologisch waarneembare infiltraten (gebaseerd op HRCT) of het UIP-patroon. De progressieve verslechtering van de longfunctie resulteert in respiratoire insufficiëntie. Na een acute exacerbatie en achteruitgang van de longfunctie is er een slechte prognose, met overlevingscijfers na 1 jaar en 5 jaar van respectievelijk 56,2% en 18,4% vanaf de acute exacerbatie, wat aanzienlijk korter is dan de prognose van patiënten met IPF zonder acute exacerbatie.

De onderliggende pathofysiologie van IPF is niet bekend. Ongeacht het soort trigger, ontstaat als reactie op een uitlokkende gebeurtenis steeds een TGF- α -gemedieerde fibrosevormende respons. Als onderdeel van deze respons produceren de alveolaire epitheelcellen mediators, zoals TGF- α , tumornecrosefactor, endotheline-1 en cytokinen, die de proliferatie en activatie van fibroblasten en myofibroblasten induceren. Dit leidt tot de secretie van bindweefselmatrixmoleculen, zoals collageen, om het beschadigde weefsel te vervangen, maar daarbij wordt ook gezond weefsel verdrongen, wat tot sclerose leidt en uiteindelijk tot orgaanfalen.

Tot nog toe is geen enkele therapie werkzaam gebleken om het ziekteverloop van IPF tot stilstand te brengen. Voorheen bestonden stoffen die het ziekteverloop van IPF konden beïnvloeden uit niet-specifieke ontstekingsremmers of immunosuppressiva (d.w.z. corticosteroïden, azathioprine en cyclofosfamide),

die in de Verenigde Staten werden gebruikt ondanks dat klinisch onderzoek naar de werkzaamheid ontbrak en sommige middelen uiteindelijk schadelijk bleken te zijn.

Twee therapieën die recentelijk zijn goedgekeurd, pirfenidon (Esbriet®) en nintedanib (Ofev®), blijken een vergelijkbaar vermogen te hebben om de achteruitgang van de longfunctie met 50% te vertragen, maar desondanks worden patiënten nog steeds geconfronteerd met overlijden of longtransplantatie als uiteindelijk resultaat.

Therapieën die de ziekteprogressie kunnen stoppen of ombuigen, de levensverwachting kunnen verhogen en de levenskwaliteit kunnen verbeteren terwijl ze minimale bijwerkingen vertonen, blijven een behandelingsdoel voor patiënten bij wie IPF is vastgesteld.

Als nieuwe therapeutische behandeling voor patiënten met idiopathische pulmonale fibrose (IPF) ontwikkelt Biogen BG00011 (gehumaniseerd, immunoglobuline g subtype 1 [IgG1] anti-alfa v bèta 6 [*v*6] monoklonaal antilichaam [mAb]), voorheen bekend als STX-100. BG00011 bindt zich aan *v*6 integrine, en bemoeilijkt de binding van integrine aan de latente vorm van transformerende-groefactor bèta (TGF *). TGF-* speelt een cruciale rol bij het ontstaan en in stand houden van fibrose. Door gerichte inhibitie van de *v*6/TGF-* route kan dus mogelijk fibrose, orgaansclerose en orgaanfalen worden voorkomen. Het plan voor de klinische ontwikkeling van BG00011 is bedoeld om aan te tonen dat door blokkering van *v*6 en inhibitie van de activatie van TGF-* bij patiënten met IPF de progressie van fibrose kan worden voorkomen of geremd, waardoor de longfunctie behouden blijft.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is evaluatie van de werkzaamheid van BG00011 in vergelijking met placebo bij onderzoeksdeelnemers met IPF.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- * Evaluatie van de werkzaamheid van BG00011 in vergelijking met placebo bij onderzoeksdeelnemers met IPF, uitgedrukt in procentuele afwijking van de voorspelde waarde voor de FVC.
- * Beoordelen van de progressievrije overleving bij onderzoeksdeelnemers die BG00011 ontvangen in vergelijking met placebo.
- * Beoordelen van het optreden van een exacerbatie van IPF (op basis van de aangepaste diagnostische criteria voor acute IPF-exacerbatie uit [Collard 2007]) bij onderzoeksdeelnemers die BG00011 ontvangen in vergelijking met placebo.
- * Beoordelen van de incidentie van een absolute afname in FVC $\geq 10\%$ bij onderzoeksdeelnemers die BG00011 ontvangen in vergelijking met placebo.
- * Beoordelen van de tijdsduur tot overlijden of longtransplantatie bij onderzoeksdeelnemers die BG00011 ontvangen in vergelijking met placebo, evenals het transplantaat-vrije overlevingscijfer in week 26 en week 52.
- * Beoordelen van de tijdsduur tot noodzakelijke ziekenhuisopname bij

onderzoeksdeelnemers die BG00011 ontvangen in vergelijking met placebo.

- * Beoordelen van aanvullende longfunctietest (PFT)-resultaten bij onderzoeksdeelnemers die BG00011 ontvangen in vergelijking met placebo.
- * Beoordelen van de prestatie bij de 6 minuten looptest (6MWT) bij onderzoeksdeelnemers die BG00011 ontvangen in vergelijking met placebo.
- * Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van BG00011.
- * Evalueren van de serumconcentratie BG00011.

Onderzoeksopzet

Fase 2b gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en verdraagbaarheid van BG00011 bij onderzoeksdeelnemers met IPF.

Er zal een stratificatie plaatsvinden van de onderzoeksdeelnemers naar achtergrondbehandeling (onderzoeksdeelnemers met achtergrondbehandeling en onderzoeksdeelnemers zonder achtergrondbehandeling) en een randomisatie met ratio 1:1 van BG00011 ten opzichte van placebo. Bij de toelating van onderzoeksdeelnemers zal worden bewaakt dat in elke behandelgroep het aantal onderzoeksdeelnemers met achtergrondbehandeling ongeveer 50% bedraagt. De onderzoeksdeelnemers ontvangen wekelijks een injectie met BG00011 of placebo, als een oplossing voor subcutane injectie uit een voorgevulde spuit, gedurende 52 weken achtereenvolgend (totaal 52 doses). De eerste dosis wordt bij het baselinebezoek (dag 0) toegediend. De overige doses kunnen onafhankelijk (bijv. niet in het onderzoekscentrum) door de onderzoeksdeelnemer of diens verzorger worden toegediend.

Een achtergrondbehandeling voor IPF met pirfenidon of nintedanib tijdens het onderzoek is toegestaan.

Een onafhankelijke Data Safety Monitoring Board (DSMB) bewaakt de ongeblindeerde gegevens aangaande veiligheid en farmacokinetiek gedurende het onderzoek (ten minste eens per kwartaal) om het algemene veiligheidsprofiel te beoordelen.

Voor individuele onderzoeksdeelnemers is de onderzoeksduur ongeveer 65 weken met inbegrip van een keuringsbezoek ongeveer 5 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel, een placebogecontroleerde behandelingsperiode van 52 weken en een veiligheidsvervolgbezoek 8 weken na het einde van de behandelingsperiode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten dienen naar het onderzoeksziekenhuis te komen en bereid te zijn het onderzoeksmiddel of placebo te krijgen volgens het toedieningsschema. Daarnaast zullen hun medische voorgeschiedenis en demografische gegevens worden verzameld. Ze moeten lichamelijke onderzoeken ondergaan en controles van hun vitale functies. Ook wordt een elektrocardiogram afgenomen, evenals spirometrie, plethysmografie, een 6 minuten looptest en een CO-diffusiecapaciteitsonderzoek. Er zal bloed en urine worden afgenomen. Er moeten

op verschillende momenten een aantal vragenlijsten worden ingevuld. Onderzoeksdeelnemers worden getest op hiv, HCV en zwangerschap indien van toepassing.

Inschatting van belasting en risico

Onbekend is welke reductie in pSMAD2-gehalte en genexpressie vereist is voor een klinische werkzaamheid omdat dit een first-in-class behandeling is voor patiënten met IPF. In meerdere dierexperimentele onderzoeken met muizen met longfibrose heeft een behandeling met *v*6-blokkerend antilichaam bij een dosering tussen 0,3 en 1,0 mg/kg geleid tot significante reductie in pSMAD2 en in collageenexpressie (een marker van fibrose) zonder inductie van longontsteking. Het steile responsverloop op de dosis voor wat betreft pSMAD2 is consistent aangetroffen bij onderzoeksdeelnemers met IPF (onderzoek 203PF201), in biomarkeronderzoeken met niet-humane primaten en in dierexperimenteel onderzoek met knaagdieren naar epitheelbeschadiging en fibrose.

Sinds 28 februari 2017 hebben in totaal 61 onderzoeksdeelnemers (31 met IPF en 30 gezonde vrijwilligers) BG00011 gekregen bij twee inmiddels afgeronde klinische onderzoeken: fase 1-onderzoek STX-001 en fase 2a-onderzoek 203PF201. STX-001, BG00011 werd goed verdragen, zonder gevallen van overlijden, ernstige bijwerkingen (SAE's) of voortijdige staking vanwege een bijwerking. Er werden geen klinisch significante veranderingen gevonden op het gebied van veiligheid en bijwerkingen, lichamelijk onderzoek, vitale functies of klinische laboratoriumparameters inclusief de longfunctietests (PFT's). Bijwerkingen traden op bij 21 van de 30 onderzoeksdeelnemers (70%) die BG00011 kregen en bij 8 van de 10 onderzoeksdeelnemers (80%) die placebo kregen. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, diarree, braken, steken van geledpotigen, nasofaryngitis en neusverstopping.

De meervoudige subcutane doses BG00011 van onderzoek 203PF201 tot 1,0 mg/kg werden in het algemeen goed verdragen door de populatie onderzoeksdeelnemers met IPF. De incidentie en ernst van bijwerkingen en de veranderingen bij het lichamelijk onderzoek, de vitale functies en de klinische laboratoriumparameters waren vergelijkbaar met wat bij de IPF-populatie kan worden verwacht. Op basis van een zorgvuldige beoordeling van de veiligheid, farmacokinetiek en de farmacodynamiek bij onderzoek 203PF201, is volgens Biogen het potentiële voordeel-risicoverhouding van BG00011 acceptabel voor onderzoeksdeelnemers met IPF bij een dosering niet hoger dan 1,0 mg/kg.

Contactpersonen

Publiek

Biogen Idec Research Limited

Innovation House 70 Norden Road
Maidenhead, Berkshire SL6 4AY
NL

Wetenschappelijk

Biogen Idec Research Limited

Innovation House 70 Norden Road
Maidenhead, Berkshire SL6 4AY
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Vrouwelijke onderzoeksdeelnemers dienen een sterilisatie te hebben ondergaan of postmenopauzaal (minimaal 1 jaar zonder menses) te zijn, of in te stemmen met het gebruik van een of meer van de volgende vormen van zeer effectieve anticonceptie vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot 3 maanden na de laatste injectie van het onderzoeksmiddel. Mannelijke onderzoeksdeelnemers dienen eveneens, indien van toepassing, voor henzelf of hun partner(s), een of meer van de bovenstaande vormen van anticonceptie toe te passen vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot 4 maanden na de laatste injectie van het onderzoeksmiddel.
- Gediagnosticeerd met idiopathische pulmonaire fibrose (IPF).
- Een combinatie van patronen op een HRCT-scan en in een chirurgisch afgenomen longbiopt (indien beschikbaar), dat volgens een centrale beoordeling overeenkomt met de diagnose

IPF.

-Diffusiecapaciteit van de longen voor CO (DL,CO) (gecorrigeerd voor hemoglobine): 30% tot 79% verwachte waarde van normaal tijdens de keuring, zonder klinisch significante achteruitgang tussen het keuringsbezoek en de randomisatie, volgens het oordeel van de onderzoeker.

-Geforceerde vitale longcapaciteit (FVC) * 50% van verwachte waarde van normaal tijdens de keuring, zonder klinisch significante achteruitgang tussen het keuringsbezoek en de randomisatie, volgens het oordeel van de onderzoeker.

-Indien een onderzoeksdeelnemer nintedanib of pirfenidon gebruikt, dient hij of zij gedurende minstens 8 weken voor de randomisatie een stabiele dosis te hebben.;voor meer inclusiecriteria, zie het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-Niet in staat een longfunctieonderzoek te doen of hogeresolutiecomputertomografie (HRCT) te ondergaan

-Perifere capillaire zuurstofsaturatie (SpO2) < 90% bij rust (bij zuurstoftoediening dient dit * 2 l/min bij rust te zijn).

-Luchtwegobstructie ($FEV1/FVC < 0,7$ vóór bronchusverwijders) of aanwijzingen voor een bronchusverwijdende respons zoals gedefinieerd door een absolute toename van * 12% en een toename van * 200 ml van de FEV1 of FVC, of beide, na gebruik van een bronchusverwijder, in vergelijking tot de eerdere waarden vóór gebruik van een bronchusverwijder tijdens de keuring.

-Eindstadium fibrose, waarvoor mogelijk binnen 12 maanden een orgaantransplantatie is vereist, of reeds in de beoordelingsfase voor orgaantransplantatie.

-Volgens de centrale beoordeling van de HRCT-scans is het longemfyseem groter dan fibrose.

-Lichaamsgewicht < 60 kg ten tijde van keuring.

-Bestaande maligniteit of maligniteit in de medische voorgeschiedenis, inclusief solide tumoren en hematologische vormen, met uitzondering van basaalcelcarcinomen, plaveiselcelcarcinomen of carcinoïden in situ van de cervix die volledig zijn verwijderd en > 2 jaar voor de keuring als genezen zijn beschouwd.

-Significante hartaandoeningen (bijvoorbeeld klasse 3 of 4 van de NYHA-classificatie; in de afgelopen 6 maanden een myocardinfarct; instabiele angina; coronaire angioplastiek of in de afgelopen 6 maanden een aortocoronaire bypass-operatie; ongecontroleerde atriale of ventriculaire hartritmestoornissen; of pulmonale hypertensie waarvoor farmacologische behandeling noodzakelijk is).

-Klinische diagnose van een bindweefselziekte (waaronder maar niet uitsluitend sclerodermie, polymyositis/dermatomyositis, systemische lupus erythematoses en reumatoïde artritis) of de diagnose interstitiële longontsteking met autoimmune kenmerken zoals bepaald door de onderzoeker op basis van de recente onderzoeksverklaring van de ERS/ATS [Fischer 2015]. Opmerking: Serologisch onderzoek is niet noodzakelijk tenzij klinisch geïndiceerd.

-Andere ziektes die de onderzoeksprocedures negatief kunnen beïnvloeden of die, volgens de onderzoeker, deelname aan het onderzoek kunnen bemoeilijken of die de patiënt bij

deelname aan dit onderzoek in gevaar kunnen brengen.

-Overige niet-gespecificeerde redenen waardoor de onderzoeksdeelnemer, volgens de onderzoeker of Biogen, niet in aanmerking komt voor insluiting.;voor meerexclusie criteria, zie het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-10-2018
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BG00011
Generieke naam:	n/a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2017-003158-18-NL

NL65809.056.18